

PCT

WELTORGANISATION FÜR
INTERNATIONALES

WO 9603404A1

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHEN NACH DEM VERTRAU UBER DAS
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 9603404 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Februar 1996 (08.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02953		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. Juli 1995 (26.07.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 2390/94-7 28. Juli 1994 (28.07.94) CH		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).			
(72) Erfinder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US</i>): SIMON, Wolfgang-Alexander, Schubertstrasse 17, D-78464 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard, Durlesbach 7, D-88339 Bad Waldsee (DE). POSTIUS, Stefan, Austrasse 4b, D-78467 Konstanz (DE).			
(73) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meensburger Strasse 4, D-78464 Konstanz (DE). RAINER, Georg [DE/DE]; Bimauer Strasse 23, D-78464 Konstanz (DE). SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Santisstrasse 7, D-78464 Konstanz (DE).			

(54) Titel: ACYL IMIDAZOPYRIDINES

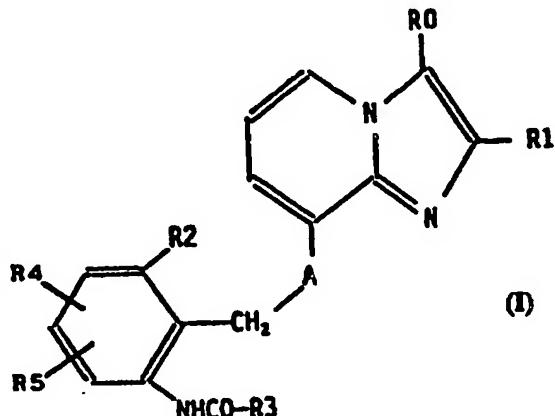
(54) Bezeichnung: ACYLIIMIDAZOPYRIDINE

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I), wherein the substituents and symbols have the meanings indicated in the description, and the use of these compounds in the treatment of gastro-intestinal diseases.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, und ihre therapeutische Anwendung zur Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NB	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KR	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentralafrikansche Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	L	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

Acylimidazopyridine

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Acylimidazopyridine, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Bekannter technischer Hintergrund

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 033 094 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position einen Arylsubstituenten tragen, der bevorzugt ein Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder ein durch Chlor, Fluor, Methoxy, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Cyan substituierter Phenylrest ist. Als besonders interessante Arylreste sind in der EP-A-0 033 094 die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl genannt, wovon die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl besonders bevorzugt sind. - In den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 204 285, EP-A-0 228 006, EP-A-0 268 989 und EP-A-0 308 917 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 3-Position einen ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere einen (substituierten) Alkinylrest tragen. - In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 266 890 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position durch einen Alkenyl-, Alkyl- oder Cycloalkylalkylrest substituiert sind.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen, die sich von den Verbindungen des Standes der Technik insbesondere durch die Substitution in 3- oder in 8-Position unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindungen sind Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

- 2 -

- R0 1-4C-Alkyl, Hydroxymethyl, Halogen oder Thiocyanat,
R1 1-4C-Alkyl,
R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,
R3 Amino, Pyridyl, durch Halogen substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxycarbonylamino,
R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,
R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen und
A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

Halogen im Sinne der Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy steht für ein Sauerstoffatom, an das einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei insbesondere der Acetylrest genannt. Als bevorzugter 1-4C-Alkylcarbonyloxyrest sei der Acetoxyrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Beispielsweise sei der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Propionylamino- und insbesondere der Acetylaminorest genannt.

- 3 -

Als 1-4C-Alkoxy carbonylaminorest seien beispielsweise der Methoxycarbonyl-amino-, der Ethoxycarbonyl amino- und insbesondere der t-Butoxycarbonyl-aminorest genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbaige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R0 1-4C-Alkyl, Hydroxymethyl oder Halogen,

R1 1-4C-Alkyl,

R2 1-4C-Alkyl oder Halogen,

R3 Amino, Pyridyl, durch Halogen substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxy carbonylamino,

R4 Wasserstoff,

R5 Wasserstoff und

A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R0 Methyl, Hydroxymethyl oder Chlor,

- 4 -

- R1 Methyl,
 R2 1-4C-Alkyl, Chlor oder Fluor,
 R3 Amino, durch Chlor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Chlor, 1-4C-Alkoxy, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxy carbonylamino,
 R4 Wasserstoff,
 R5 Wasserstoff und
 A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
 und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R0 Methyl oder Hydroxymethyl,
 R1 Methyl,
 R2 1-4C-Alkyl,
 R3 Amino, 1-Hydroxyethyl, 1-Acetoxyethyl, 1-Oxoethyl, Acetoxyethyl, 2-Oxopropyl, 2-Hydroxypropyl, 1-Butoxycarbonylaminomethyl, Acetamino-methyl, Aminomethyl, 3-Chlorpropyl, Methoxymethyl oder 2-Chlorethoxy,
 R4 Wasserstoff,
 R5 Wasserstoff und
 A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
 und ihre Salze.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt) mit R1=CH₃, R4=H, R5=H und den folgenden weiteren Substituentenbedeutungen:

R0	R2	R3	A
F	CH ₃	CH(OH)CH ₃	NH
F	CH ₃	CH(OH)CH ₃	O
F	C1	CH(OH)CH ₃	NH
F	C1	CH(OH)CH ₃	O
C1	CH ₃	CH(OH)CH ₃	NH

- 5 -

Fortsetzung Tabelle 1

<u>R0</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>	<u>A</u>
C1	CH ₃	CH(OH)CH ₃	O
C1	C1	CH(OH)CH ₃	NH
C1	C1	CH(OH)CH ₃	O
F	CH ₃	NH ₂	NH
F	CH ₃	NH ₂	O
F	C1	NH ₂	NH
F	C1	NH ₂	O
C1	CH ₃	NH ₂	NH
C1	CH ₃	NH ₂	O
C1	C1	NH ₂	NH
C1	C1	NH ₂	O
CH ₃	C1	CH(OH)CH ₃	NH
CH ₃	C1	CH(OH)CH ₃	O
CH ₂ OH	C1	CH(OH)CH ₃	NH
CH ₂ OH	C1	CH(OH)CH ₃	O

und die Salze der in der Tabelle genannten Verbindungen.

Verbindungen der Formel I können im Substituenten R3 ein Chiralitätszentrum haben. Die Erfindung umfaßt bei den chiralen Verbindungen daher sowohl die reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R0 Hydroxymethyl bedeutet, Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, R5 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, oder daß man

- 6 -

- b) in Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R₀, R₁, R₂, R₄, R₅ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, den Rest R₃-CO- in geeigneter Weise einführt und gewünschtenfalls anschließend den Rest R₃ in einen anderen Rest R₃ überführt, oder daß man
- c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R₃ Amino bedeutet, Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R₀, R₁, R₂, R₄, R₅ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Alkalicyanat umsetzt,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Reduktion der Verbindungen II wird in einer dem Fachmann an sich gewohnten Weise vorgenommen. Sie erfolgt in inerten Lösungsmitteln, z.B. niederen aliphatischen Alkoholen, z.B. unter Verwendung geeigneter Hydride, wie beispielsweise Natriumborhydrid, gewünschtenfalls unter Zusatz von Wasser.

Die Einführung des Restes R₃-CO- in die Verbindungen III erfolgt auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben oder unter analoger Anwendung solcher Verfahren, wie sie in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 308 917 beschrieben sind.

Die Umsetzung nach Verfahrensvariante c) erfolgt ebenfalls auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise, wie sie für die Herstellung von Harnstoffderivaten aus Aminen bekannt ist, beispielsweise durch Zugabe einer wäßrigen Lösung eines Alkalicyanats (z.B. Kaliumcyanat) zu einer Lösung oder Suspension der Verbindung III im Sauren.

Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

- 7 -

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser, in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenechlorid oder Chloroform, einem niederen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Keton, wie Aceton, oder einem Ether, wie THF oder Diisopropylether, das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Die Ausgangsverbindungen II können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen IV mit den Verbindungen V (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, R5 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom (bevorzugt Chlor oder Brom) darstellt, oder unter analoger Anwendung solcher Verfahren, wie sie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 268 989 oder EP-A-0 308 917 beschrieben sind.

Die Ausgangsverbindungen III sind aus der EP-A-0 308 917 bekannt bzw. sie können auf analoge Weise wie dort beschrieben hergestellt werden.

Beispielsweise können die Ausgangsverbindungen III in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Nitroverbindungen durch Reduktion hergestellt werden.

- 8 -

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Insbesondere dienen die Beispiele auch dazu, die Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie die Herstellung ausgewählter Ausgangsverbindungen exemplarisch zu beschreiben. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I sowie weitere Ausgangsverbindungen, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), min für Minute(n), Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung.

- 9 -

Beispiele

Endprodukte

1. 8-[2-(2(S)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

O-Acetyl-L-milchsäurechlorid (0,34 g, 2,25 mMol), gelöst in wasserfreiem Dichlormethan (5 ml), wird bei RT zu einer Lösung von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,56 g, 2,2 mMol) in wasserfreiem Dichlormethan (25 ml) getropft. Die Lösung wird anschließend 2 h bei RT gerührt und dann wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9:1) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen mit Rf=0,2 und Kristallisation aus Diisopropylether erhält man die Titelverbindung (0,76 g, 96 %) als farbloses Kristallisat. Schmp. 177-178°C, Drehwert (589 nm, 22°C): -37°C (c=1, CHCl₃).

2. 8-[2-(2(R)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus O-Acetyl-D-milchsäurechlorid und 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin die Titelverbindung vom Schmp. 177-179°C. Drehwert (589 nm, 22°C): +40°C (c=1, CHCl₃).

3. 8-[2-(2(S)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus O-Acetyl-L-milchsäurechlorid und 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin nach Kristallisation des Rohprodukts aus Essigester-/Diisopropylether die Titelverbindung vom Schmp. 132-136°C.

- 10 -

4. 8-[2-(2(R)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylaminol-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Nach der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus O-Acetyl-D-milchsäurechlorid und 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin nach Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9:1) und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan die Titelverbindung vom Schmp. 131-134°C.

5. 8-[2-(2(S)-Hydroxypropionylamino)-6-methyl-benzylaminol-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Eine Lösung von 8-[2-(2(S)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,70 g, 1,77 mMol) in Methanol (15 ml) wird mit Natriummethanolat (0,2 ml 30 %ige Lösung in Methanol) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Danach wird Wasser (20 ml) zugegeben und das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der im wäßrigen Rückstand ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 9:1) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen mit Rf=0,25 und Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether wird die Titelverbindung (0,5 g) als beiges Kristallisat isoliert. Schmp. 185-186°C, Drehwert (589 nm, 22°C): -41°C (c=1, CHCl₃).

6. 8-[2-(2(R)-Hydroxypropionylamino)-6-methyl-benzylaminol-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Nach der in Beispiel 5 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus 8-[2-(2(R)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Natriummethanolat die Titelverbindung. Schmp. 178-180°C, Drehwert (589 nm, 22°C): +37°C (c=1, CHCl₃).

7. 8-[2-(2(S)-Hydroxypropionylamino)-6-methyl-benzylaminol-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Eine Suspension von 8-[2-(2(S)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,51 g, 1,25 mMol) in wasser-

- 11 -

freiem Methanol (40 ml) wird mit Natriummethanolat (0,1 ml einer 30 %igen Lösung in Methanol) 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird Natriumborhydrid (0,55 g, 1,4 mMol) zu der gelben Lösung zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Danach wird Wasser (50 ml) zugegeben und das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der im wäßrigen Rückstand ausgefallenen Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol 20:1 bis 10:1) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen mit R_f =0,3 und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan erhält man die Titelverbindung (0,26 g, 47 %) als beiges Pulver. Schmp. 164-168°C (Zers.).

8. 8-[2-(2(R)-Hydroxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 7 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus 8-[2-(2(R)-Acetoxypropionylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, Natriummethanolat und Natriumborhydrid die Titelverbindung als beiges Pulver. Schmp. 166-170°C.

9a. 8-[2-(2-Chloracetylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,28 g, 1 mMol) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) wird mit 1,1 Äquivalenten Chloracetylchlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit wäßriger Natriumcarbonatlösung (3 x 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (15 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether wird die Titelverbindung (0,35 g, 84 % d.Th.) als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 159-162°C.

Nach der in Beispiel 9a beschriebenen Arbeitsweise werden durch Umsetzung von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin bzw. von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit den entsprechenden Säurechloriden bzw. den Chlorameisensäureestern folgende Verbindungen hergestellt:

- 12 -

- 9b. 2,3 Dimethyl-8-[6-methyl-2-(2-oxo-propionylamino)-benzylamino]-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 156-158°C (Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether).
- 9c. 8-[2-(2-Acetoxy-acetylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 96-98°C.
- 9d. 8-[2-(2-Chlorethoxycarbonylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin-hydrochlorid. Extraktion mit Wasser statt mit Natriumcarbonatlösung. Schmp. 199-202°C (Kristallisation aus Essigester).
- 9e. 8-[2-(2-Chlorethoxycarbonylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 136-139°C.
- 9f. 8-[2-(4-Chlorbutyrylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 138-140°C.
- 9g. 8-[2-(4-Chlorbutyrylamino)-6-methyl-benzylamino]-3-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 130-132°C.
- 9h. 8-[2-(2-Methoxyacetylamino)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 130-131°C.
- 10a. 8-[2-(2-Acetylaminio-acetylaminio)-6-methyl-benzylamino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von N-Acetylglycin (0,36 g, 3,0 mMol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) wird bei -10°C mit N-Methylmorpholin (034 g, 3,0 mMol) versetzt und 1 h gerührt. Dann wird Chlorameisensäureisobutylester (0,4 ml, 3,0 mMol), gelöst in 5 ml Dichlormethan, zugetropft und wieder 1 h bei -10°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2a]pyridin (0,43 g, 1,5 mMol) in Dichlormethan (30 ml) zugetropft. Die Lösung wird dann auf RT erwärmt, 20 h gerührt und anschließend mit Wasser (4 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf=0,15 werden eingeengt und aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert. Die Titelverbindung (0,14 g, 26 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 192-195°C.

- 13 -

Nach der in Beispiel 10a beschriebenen Arbeitsweise werden durch Umsetzung verschiedener Carbonsäuren mit Chlorameisensäureisobutylester und den entsprechend substituierten Imidazopyridinen folgende Verbindungen hergestellt:

- 10b. 8-[2-(2-Acetylamino-acetylarnino)-6-methyl-benzylarnino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 150-154°C.
 - 10c. 8-[2-(2-tert.-Butyloxycarbonylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylarnino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 172-174°C.
 - 10d. 8-[2-(2-tert.-Butyloxycarbonylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylarnino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 112-116°C.
 - 10e. 2,3-Dimethyl-8-(2-[(pyridin-2-carbonyl)-arnino]-6-methyl-benzylarnino)-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 178-179°C.
 - 10f. 2,3-Dimethyl-8-(2-[(pyridin-3-carbonyl)-arnino]-6-methyl-benzylarnino)-imidazo[1,2-a]pyridin. Schmp. 119-121°C.
11. 8-[2-(2-Amino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

8-[2-(2-tert.-Butyloxycarbonylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylarnino]-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,44 g, 1 mMol) wird bei RT portionsweise zu einer Lösung von Anisol (2 ml) in Trifluoressigsäure (10 ml) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend gibt man das Reaktionsgemisch in 2 N Natronlauge (50 ml) und röhrt 15 min bei 4°C. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Diisopropylether ausgeröhrt und getrocknet. Die Titelverbindung (0,29 g, 85 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 134-136°C.

12. 8-[2-(2-Amino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 8-[2-(2-tert.-Butyloxycarbonylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylarnino]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin die Titelverbindung als beigen Feststoff. Schmp. 149-151°C.

- 14 -

13. 8-[2-(2-Amino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Eine Lösung von 8-[2-(2-Amino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,24 g, 0,68 mMol) in wasserfreiem Ethanol (25 ml) wird mit Natriumborhydrid versetzt und 30 min bei RT gerührt. Dann wird Wasser (50 ml) zugegeben und das Ethanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Niederschlag im wäßrigen Rückstand wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Danach wird der Feststoff nochmals aus Diisopropylether ausgerührt und wieder getrocknet. Die Titelverbindung (0,29 g, 85 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 134-136°C.

14. 8-[2-(2-Acetylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin]

Nach der in Beispiel 13 angegebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 8-[2-(2-Acetylarnino-acetylarnino)-6-methyl-benzylaminol]-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin die Titelverbindung als beigen Feststoff. Schmp. 162-167°C.

15. 2,3-Dimethyl-8-[6-methyl-2-(3-oxo-butyrylarnino)-benzylaminol]-imidazo[1,2-a]pyridin

Zu einer Suspension von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylaminol)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (1,0 g, 3,5 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (10 mg) in wasserfreiem Aceton (30 ml) wird eine Lösung von Diketen (0,7 ml 50 %ige Lösung in Aceton, 3,5 mMol) in 2 ml Aceton bei RT zugetropft. Es wird noch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das verbleibende Öl aus Essigester umkristallisiert. Die Titelverbindung (0,31 g, 10 %) wird als beiges Produkt isoliert. Schmp. 133-135°C.

16. 2,3-Dimethyl-8-[6-methyl-2-(3-oxo-butyrylarnino)-benzyloxy]-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 8-(2-Amino-6-methyl-benzyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin, Diketen

- 15 -

und 4-Dimethylaminopyridin die Titelverbindung (49 %) als beiges Pulver.
Schmp. 174-175°C.

17. 3-Formyl-2-methyl-8-[6-methyl-2-(3-oxo-butyrylamino)-benzyloxy]-imidazo-[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 15 beschriebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 8-(2-Amino-6-methyl-benzyloxy)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, Diketen und 4-Dimethylaminopyridin die Titelverbindung (49 %) als beiges Pulver. Schmp. 174-175°C.

18. 8-[2-(3-Hydroxy-butyrylamino)-6-methyl-benzyloxy]-3-hydroxymethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 3-Formyl-2-methyl-8-[6-methyl-2-(3-oxo-butyrylamino)-benzyloxy]-imidazo-[1,2-a]pyridin (0,8 g, 2,1 mMol) in Tetrahydrofuran (80 ml) und Ethanol (80 ml) wird mit Natriumborhydrid (80 mg) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Danach wird mit Essigsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf=0,15 werden eingeengt und aus Essigester kristallisiert. Die Titelverbindung (0,52 g, 65 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 168-169°C.

19. 2,3-Dimethyl-8-(6-methyl-2-ureido-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin

Zu einer Suspension von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin (0,56 g, 2 mMol) in 80 %iger Essigsäure (25 ml) wird eine Lösung von Kaliumcyanat (0,33 g, 4 mMol) in 8 ml Wasser bei RT langsam zugetropft. Die Lösung wird noch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser (80 ml) zugegeben und mit Essigester (4 x 75 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Diisopropylether/Essigester kristallisiert. Die Titelverbindung (0,18 g, 28 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 280°C Zers.).

- 16 -

20. 3-Formyl-2-methyl-8-(6-methyl-2-ureido-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 19 angegebenen Arbeitsweise erhält man ausgehend von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Kaliumcyanat die Titelverbindung (94 %) als beiges Pulver. Schmp.

291-292°C

21. 3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-(6-methyl-2-ureido-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 3-Formyl-2-methyl-8-(6-methyl-2-ureido-benzylamino)-imidazo[1,2-a]-pyridin (0,27 g, 0,8 mMol) in Ethanol (20 ml) wird mit Natriumborhydrid (30 mg, 0,8 mMol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser (50 ml) zugegeben und das Ethanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Niederschlag im wäßrigen Rückstand wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol = 10:1) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen mit $R_f=0,3$ und Kristallisation aus Diisopropylether wird die Titelverbindung (0,11 g, 41 %) als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 247°C (Zers.).

22. 3-Chlor-2-methyl-8-(6-methyl-2-ureido-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin

Nach der in Beispiel 19 angegebenen Arbeitsweise erhält man, ausgehend von 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Kaliumcyanat die Titelverbindung (72 %) als beiges Pulver. Schmp.

265-267°C.

- 17 -

Ausgangsverbindungen

A1. 8-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Zu einer Lösung von 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine (4,8 g) und 2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (9,2 g) in Aceton (250 ml) gibt man bei RT 5,5 g Natriumjodid und 8,0 g Natriumcarbonat und erhitzt anschließend für 6 h unter Rückfluß zum Sieden. Nach Abkühlen der Lösung auf RT und Einengen wird der Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser gelöst und die organische Phase wird abgetrennt. Nach drei weiteren Extraktionen mit jeweils 100 ml Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingeengt. Die Titelverbindung kristallisiert als schwach gelber Feststoff. Nach chromatografischer Reinigung an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 20:1) und Umkristallisation aus Diisopropylether erhält man 7,1 g (62 %) der Titelverbindung vom Schmp. 149-152°C.

A2. 8-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-Amino-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (4,0 g), 2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (7,0 g), Natriumjodid (4,1 g) und Natriumcarbonat (6,1 g) in Aceton (250 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel A1 nach Chromatografie an Kieselgel (Fließmittel Toluol/Dioxan 9:1) und Umkristallisation aus Diisopropylether 7,3 g (81 %) der Titelverbindung vom Schmp. 210-212°C.

A3. 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Methode A:

Eine Lösung von 8-(6-Methyl-2-nitrobenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin (61 g) in Methanol (5,5 l) wird in Gegenwart von 15 g Palladium auf Aktivkohle (5 %) als Katalysator bei RT und unter Atmosphärendruck für 1,5 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen wird der Rückstand in siedendem Ethylacetat gelöst (2,7 l). Nach dem Abkühlen auf RT werden 51 g (82 %) der Titelverbindung vom Schmp. 206-208°C isoliert.

- 18 -

Methode B:

6,7 g 8-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin werden bei 25-30°C portionsweise zu einer Mischung aus Trifluoressigsäure (30 ml) und Anisol (3 ml) zugefügt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird die Lösung in 100 ml Eiswasser gegossen und anschließend mit 75 ml 6 N Natronlauge versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel chromatografisch gereinigt (Lösungsmittel: Toluol/Dioxan - 8:1). Nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man 3,1 g (62 %) der Titelverbindung vom Schmp. 206-208°C.

A4. 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-3-formyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin (3,6 g), Trifluoressigsäure (15 ml) und Anisol (5 ml) erhält man nach der für Beispiel A3 (Methode B) beschriebenen Arbeitsweise nach Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan - 9:1) und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan 2,3 g (76 %) der Titelverbindung vom Schmp. 230-234°C.

B1. 8-(2-Amino-6-methyl-benzylamino)-3-chlor-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-hydrochlorid

Eine Lösung von 3-Chlor-2-methyl-8-(6-methyl-2-nitro-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin (2,0 g, 6 mmol) in Methanol (175 ml) und Dioxan (175 ml) wird mit Platin-auf-Kohle-Katalysator (5 %ig) versetzt und 2 h bei RT und Atmosphärendruck hydriert. Nach 2 h wird 2 N Salzsäure (5 ml) zugegeben und nochmals 1 h unter denselben Bedingungen hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 2 N Natronlauge auf pH 8,5 gestellt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird in siedendem Essigester (400 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf RT wird Diisopropylether (250 ml) zugegeben und zur Vervollständigung der Kristallisation 30 min bei 4°C gerührt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung (1,66 g, 92 %) wird als beiger Feststoff isoliert. Schmp. 243-246°C.

- 19 -

B2. 3-Chlor-2-methyl-8-(6-methyl-2-nitro-benzylamino)-imidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-Amino-3-chlor-imidazo[1,2-a]pyridin (9,26 g), 6-Methyl-2-nitrobenzylchlorid (10,5 g), Natriumcarbonat (13,7 g) und Natriumjodid (8,55 g) in Aceton (380 ml) erhält man nach der in Beispiel A1 angegebenen Arbeitsweise nach Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 20:1) und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan 10,6 g (63 %) der Titelverbindung vom Schmp. 142-144°C.

B3. 8-Amino-3-chlor-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 3-Chlor-2-methyl-8-pivaloylamino-imidazo[1,2-a]pyridin (4,0 g, 15 mmol) in 60 %iger Schwefelsäure (25 ml) wird 1 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird Wasser (100 ml) zugegeben und mit 10 N Natronlauge auf pH 10 gestellt. Dann wird mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in siedendem Toluol aufgenommen, mit Kieselgel geklärt und kristallisiert. Die Titelverbindung wird als beiger Feststoff isoliert. Ausbeute 1,9 g (70 %), Schmp. 126-127°C.

B4. 3-Chlor-2-methyl-8-pivaloylamino-imidazo[1,2-a]pyridin

Man löst 5,0 g (18,6 mmol) 2-Methyl-8-pivaloylamino-imidazo[1,2-a]pyridin-hydrochlorid, hergestellt aus 8-Amino-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin und Pivaloylchlorid, Schmp. 229-230°C, in Eisessig (20 ml) und leitet bei 15°C langsam Chlorgas ein, bis die Reaktion nach DC-Kontrolle beendet ist (ca. 20 min). Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Essigester/Wasser (jeweils 30 ml) aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und extrahiert. Anschließend wird nochmals mit Essigester (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9:1) gereinigt. Nach Einengen der Fraktionen mit $R_f = 0,2$ erhält man die Titelverbindung (4,1 g, 83 %) als farblosen Feststoff. Schmp. 117-118°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, eine vergleichsweise lange Wirkungsdauer, eine gute enterale Wirksamkeit, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. Helicobacter pylori), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Stresssituationen verursacht werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen hierbei auch eine Eigenwirkung gegen den Keim Helicobacter pylori.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

- 21 -

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die entsprechende Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt genau angepaßte galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01

- 22 -

bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzeldosen zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquillizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin, Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise H₂-Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H⁺/K⁺-ATPase-Hemmstoffen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner die Kombination mit antibakteriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidixinsäure, Penicillinen oder auch Wismutsalzen) zur Bekämpfung von Helicobacter pylori.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensäuresekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in dem nachstehend aufgeführten Modell untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle A ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intravenöser Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens *in vivo* dargestellt.

Tabelle A

Nr.	Dosis ($\mu\text{mol}/\text{kg}$) i.v.	Hemmung der Säureausscheidung (%)
5	3	96
6	3	94
19	3	100

Methodik

Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenlumen hineinragten. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

- 24 -

Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37°C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). In dem jeweils im 15 Minuten-Abstand aufgefangenen Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147; $\phi = 5$ mm, Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 665 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 µg/kg (= 1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca. 30 min nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfenden Substanzen wurden intravenös in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 min nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

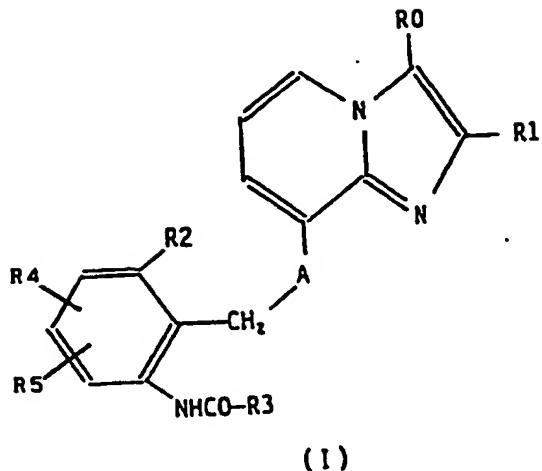
Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8-38°C gehalten.

In der Tabelle ist diejenige Dosis angegeben, die zu einer maximalen Hemmung der Säuresekretion um ca. 100 % führte.

- 25 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R0 1-4C-Alkyl, Hydroxymethyl, Halogen oder Thiocyanat,

R1 1-4C-Alkyl,

R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,

R3 Amino, Pyridyl, durch Halogen substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxy carbonylamino,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen und

A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,

und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R0 1-4C-Alkyl, Hydroxymethyl oder Halogen,

R1 1-4C-Alkyl,

R2 1-4C-Alkyl oder Halogen,

- 26 -

- R3 Amino, Pyridyl, durch Halogen substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxycarbonylamino,
R4 Wasserstoff,
R5 Wasserstoff und
A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R0 Methyl, Hydroxymethyl oder Chlor,

R1 Methyl,

R2 1-4C-Alkyl, Chlor oder Fluor,

R3 Amino, durch Chlor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder substituiertes 1-4C-Alkyl mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Oxo, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Chlor, 1-4C-Alkoxy, Amino, 1-4C-Alkylcarbonylamino und 1-4C-Alkoxycarbonylamino,

R4 Wasserstoff,

R5 Wasserstoff und

A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R0 Methyl oder Hydroxymethyl,

R1 Methyl,

R2 1-4C-Alkyl,

R3 Amino, 1-Hydroxyethyl, 1-Acetoxyethyl, 1-Oxoethyl, Acetoxyethyl, 2-Oxopropyl, 2-Hydroxypropyl, 1-Butoxycarbonylaminomethyl, Acetamino-methyl, Aminomethyl, 3-Chlorpropyl, Methoxymethyl oder 2-Chlorethoxy,

R4 Wasserstoff,

R5 Wasserstoff und

A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R0 Fluor bedeutet.

- 27 -

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R0 Hydroxymethyl bedeutet, Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R4, R5 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, oder daß man
- b) in Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R0, R1, R2, R4, R5 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, den Rest R3-CO- in geeigneter Weise einführt und gewünschtenfalls anschließend den Rest R3 in einen anderen Rest R3 überführt, oder daß man
- c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R3 Amino bedeutet, Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R0, R1, R2, R4, R5 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Alkalicyanat umsetzt,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

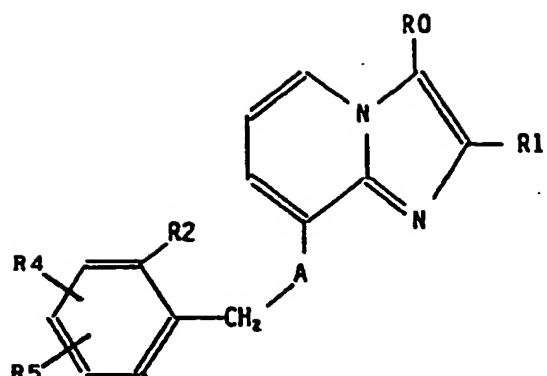
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 und/oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

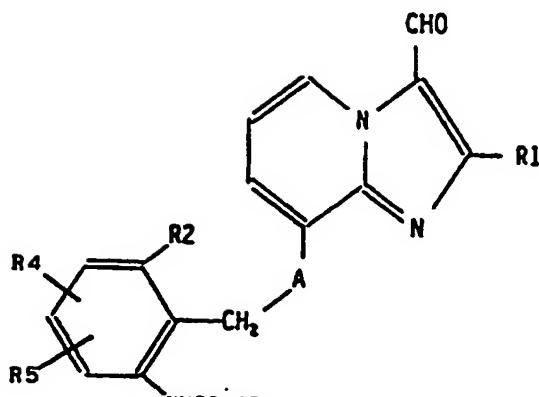
9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

1 / 1

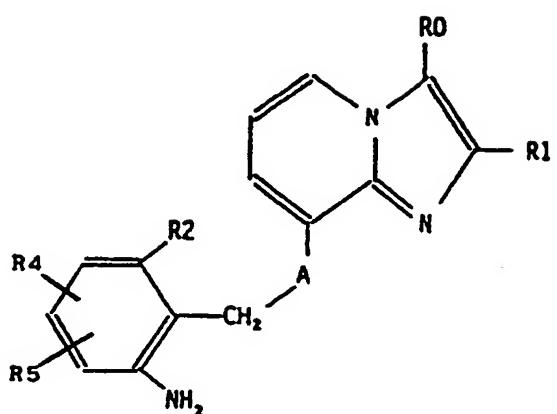
FORMELBLATT



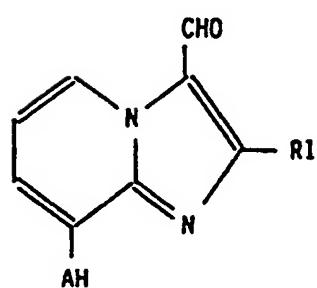
(I)



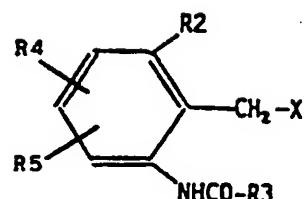
(II)



(III)



(IV)



(V)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 // (C07D471/04, 235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 308 917 (FUJISAWA) 29 March 1989 cited in the application see page 13, line 42 - page 14, line 49; claim 1 ----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 21, 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232239f, FUJISAWA 'Preparation of imidazopyridines as antiulcer agents' page 950; see abstract & JP,A,02 270 873 (FUJISAWA) 5 November 1990 ----- EP,A,0 596 406 (FUJISAWA) 11 May 1994 see claims 1,2,8 -----	1,8
A		1,8
X		1,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1995

Date of mailing of the international search report

14.11.95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfarro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02953

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0308917	29-03-89	AU-B-	2278388	06-04-89
		JP-A-	1151579	14-06-89
		US-A-	4920129	24-04-90
EP-A-596406	11-05-94	AU-B-	5024293	12-05-94
		CA-A-	2102137	03-05-94
		CN-A-	1089947	27-07-94
		HU-A-	66302	28-11-94

Form PCT/ISA/219 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/02953

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D471/04 A61K31/435 // (C07D471/04, 235:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendetes Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 308 917 (FUJISAWA) 29.März 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 13, Zeile 42 - Seite 14, Zeile 49; Anspruch 1 -----	1,8
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 21, 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232239f, FUJISAWA 'Preparation of imidazopyridines as antiulcer agents' Seite 950; siehe Zusammenfassung & JP,A,02 270 873 (FUJISAWA) 5.November 1990 -----	1,8
X	EP,A,0 596 406 (FUJISAWA) 11.Mai 1994 siehe Ansprüche 1,2,8 -----	1,7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" Eheres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aufführbar)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalem Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalem Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Rechercheberichts

31.Okttober 1995

14.11.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfarro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/02953
--

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0308917	29-03-89	AU-B- 2278388 JP-A- 1151579 US-A- 4920129	06-04-89 14-06-89 24-04-90
EP-A-596406	11-05-94	AU-B- 5024293 CA-A- 2102137 CN-A- 1089947 HU-A- 66302	12-05-94 03-05-94 27-07-94 28-11-94

Formatblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)